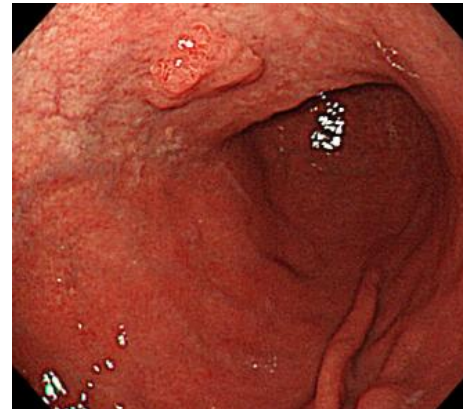
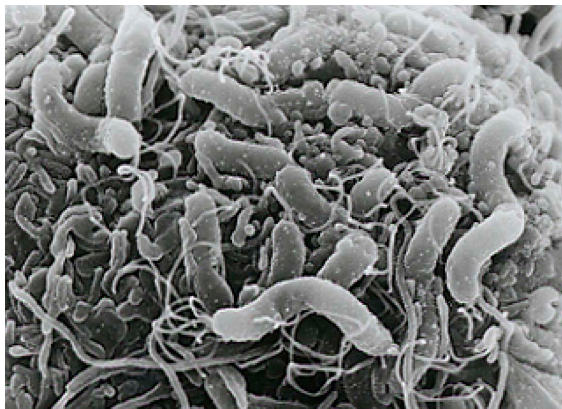
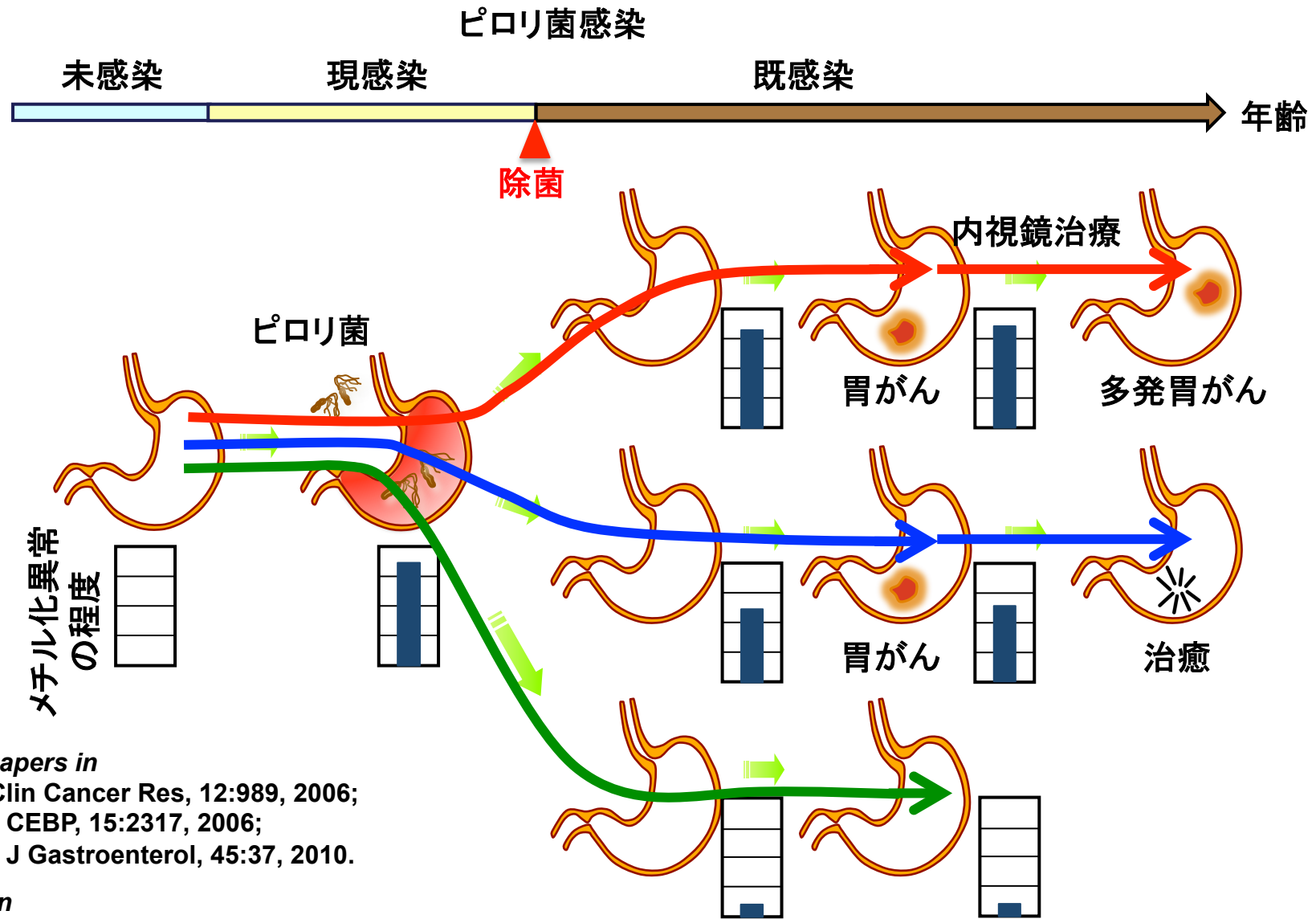


胃がん発生に関して分かっていること

1. ピロリ菌の感染は胃がんの確実な原因（国際がん研究機関）。
2. ピロリ菌が胃がんを誘発する仕組みは、胃粘膜細胞の遺伝子に突然変異やDNAメチル化異常をもたらすこと。
3. ピロリ菌除菌は胃がんの一次予防として有効と考えられるが、その後も胃がんは一定頻度で発生する（年率0.4-0.5%）。
4. 早期胃がんの内視鏡治療後も一定の確率（年率2.0-2.5%）で別の胃がんが発生する。



2006年頃の研究成果：ピロリ菌感染によるメチル化異常、 除菌による低下、残ったメチル化の程度と発がんリスク



Original papers in

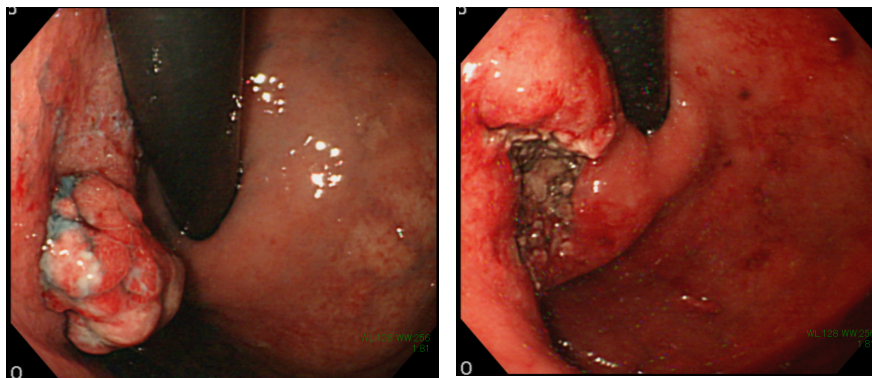
Maekita, Clin Cancer Res, 12:989, 2006;
Nakajima, CEBP, 15:2317, 2006;
Nakajima, J Gastroenterol, 45:37, 2010.

Reviews in

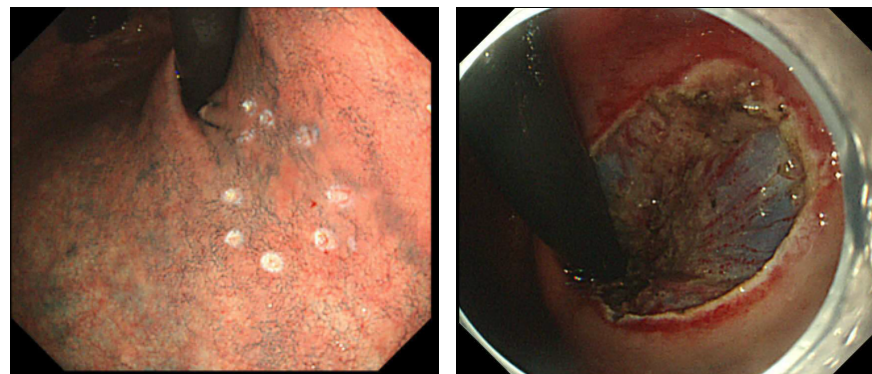
Ushijima, J Gastroenterol, 41:401, 2006;
Nat Rev Cancer, 6:172, 2006; Gastroenterol, 131:1647, 2006;
Ushijima, Clin Cancer Res, 18:923, 2012.

実際に内視鏡治療後に再び胃がんになった方：東京都のAさん

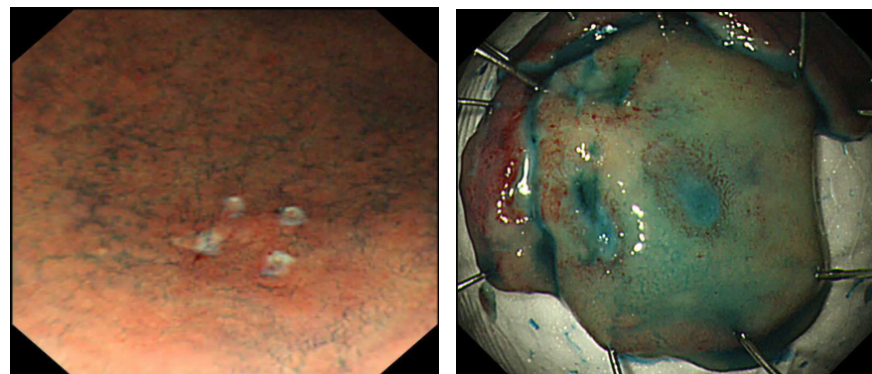
1回目の内視鏡治療 63歳
(2004年)



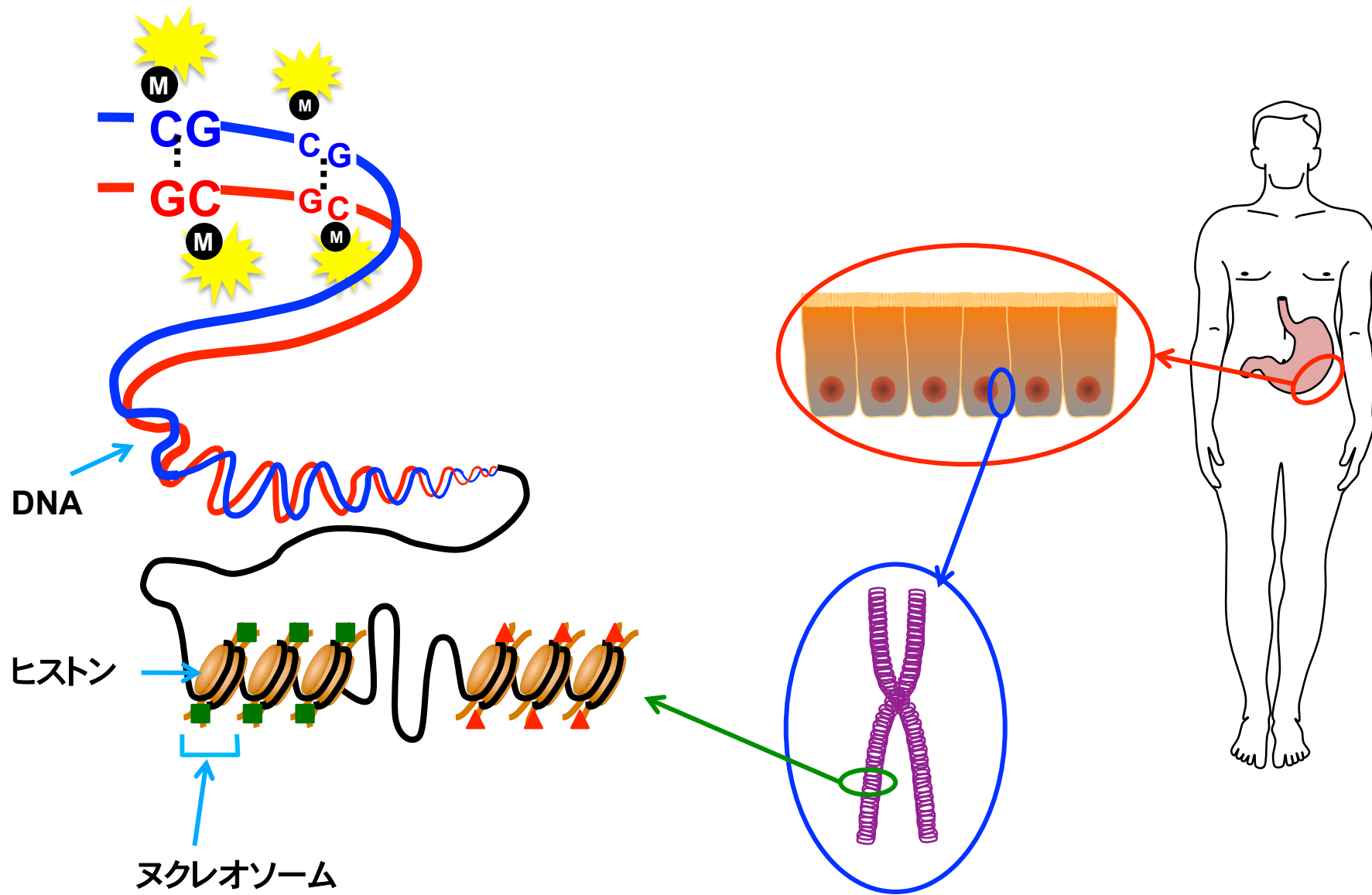
2回目の内視鏡治療 66歳



3回目の内視鏡治療 67歳



DNAメチル化とは (1)

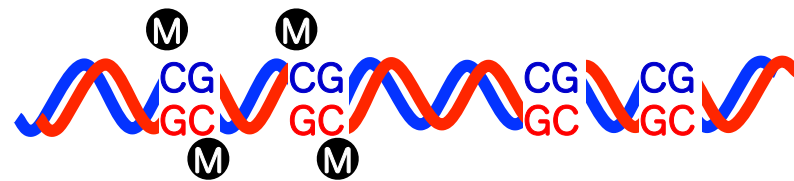


DNAメチル化とは(2)

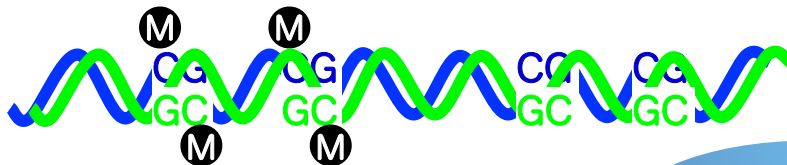
その維持と遺伝子発現制御における役割

遺伝子暗号同様に複製される

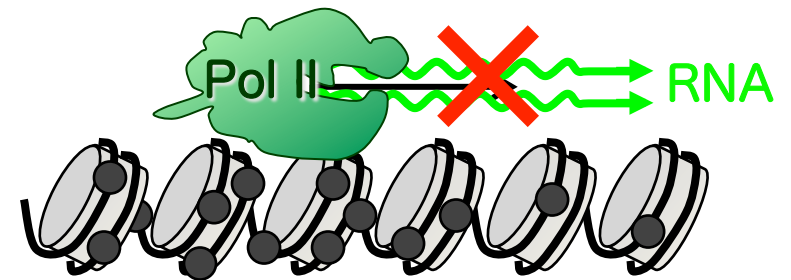
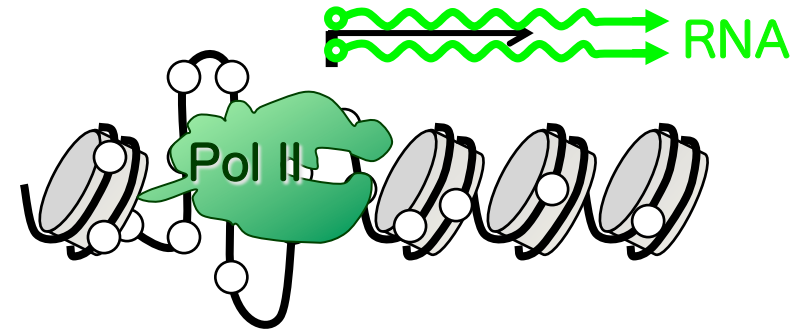
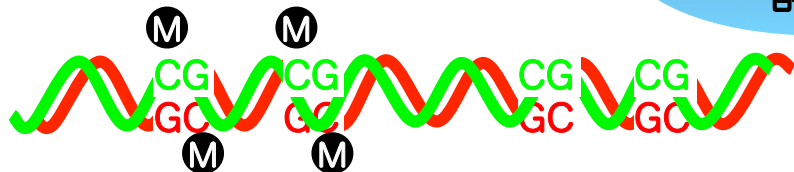
遺伝子を変異がなくても不活化



遺伝子暗号の複製



維持メチル化
酵素



○ メチル化されていないCpG

● メチル化されたCpG

99.7-99.9 %正確に複製
[Ushijima *et al*, Genome Res, 2003]

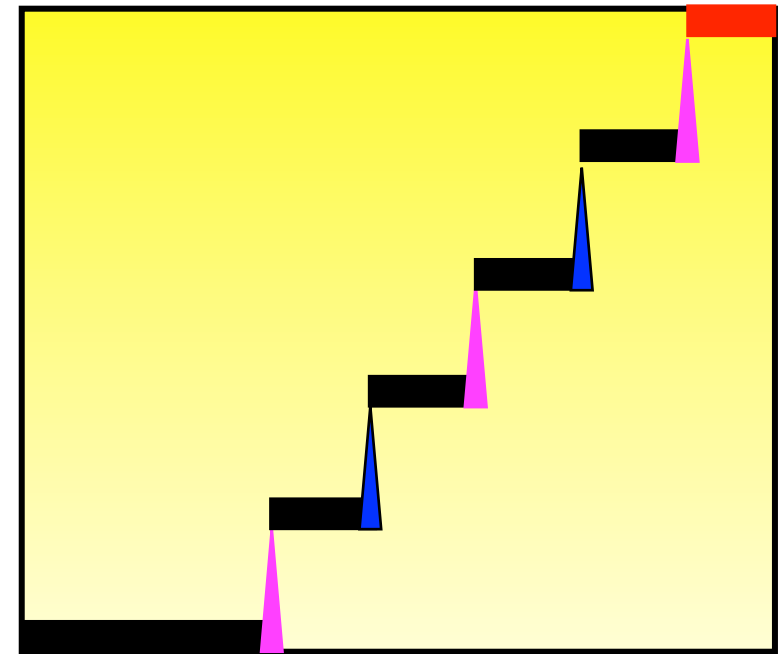
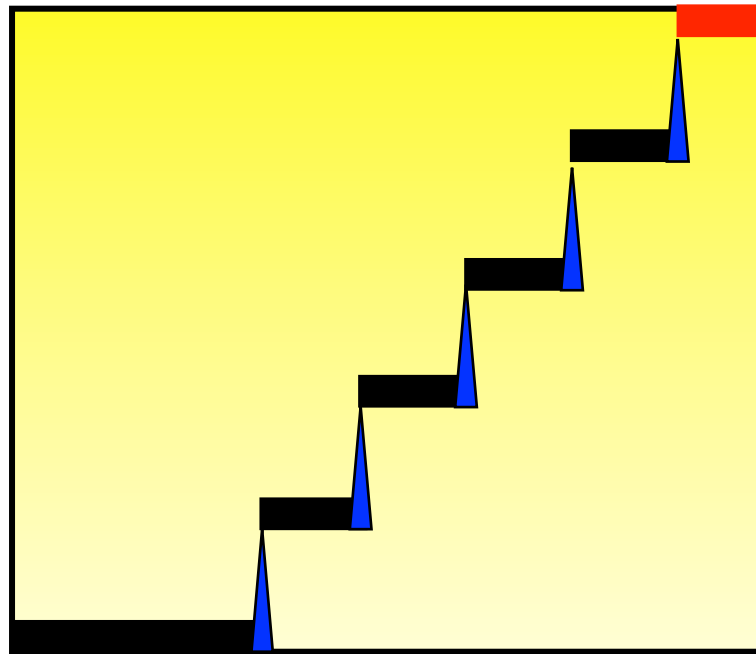
多段階発がんにおける 突然変異と DNAメチル化異常の役割

古典的なモデル

新しいモデル

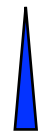
臨床がん

正常



→ 加齢・環境

→ 加齢・環境



突然変異



エピジェネティック異常

胃がんの内視鏡的治療後の多発を予測する多施設共同前向き研究

内視鏡的胃がん治療: 964名

ピロリ菌検査: 850名

陰性 388名

陽性 462名

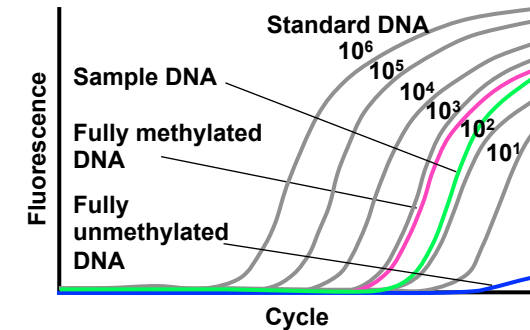
除菌

438名

研究参加: 826名

5年間の追跡
(年1回検査)

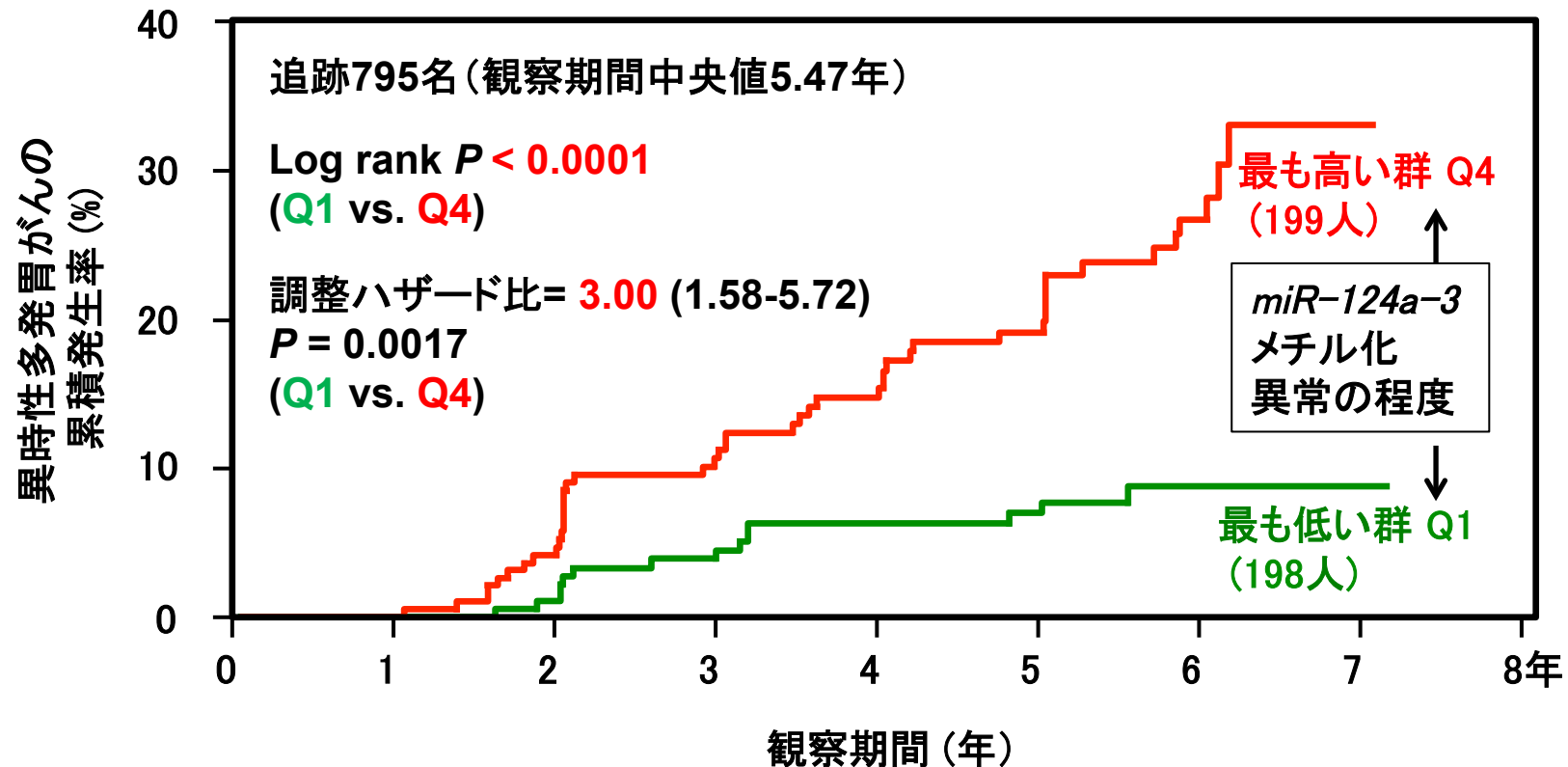
追跡完了: 795名



胃内視鏡生検検体で
メチル化測定
(3遺伝子)

133名が再び胃がん
(うち、116名は追跡開始1年後以降)

研究結果： DNAメチル化異常の程度による 異時性多発胃癌発生率の違い

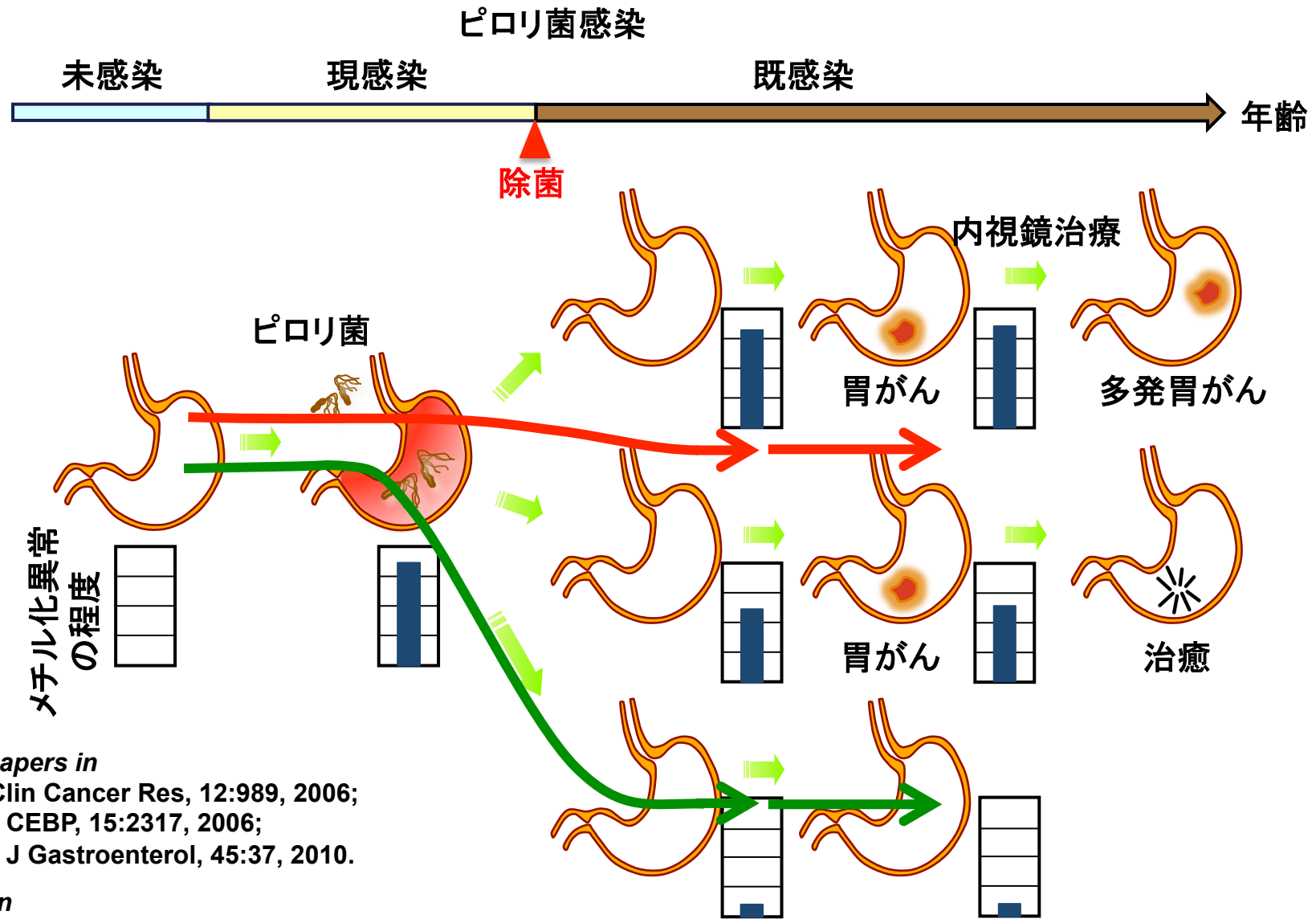


縦軸は異時性多発胃癌累積発生率、横軸は経過観察期間を表します。メチル化異常の程度により4段階で分けたとき、異常が最も高かったグループ (Q4: 赤色) は最も低かったグループ (Q1: 緑色) と比べて、有意に高い胃癌累積発生率を示しました。また、最高群では最低群と比べ3倍胃癌になりやすいことが分かりました (胃癌危険因子で調整した多変量解析)。

研究成果の意義

1. 一見正常な組織の遺伝子のメチル化異常の程度を測ることで、発がんリスクの診断が可能であることを、世界で初めて多施設共同前向き臨床研究で証明しました。胃のみならず、全ての臓器のがんで**世界初**です。
2. 臨床実用化を目指して、**ピロリ菌除菌後健康人**を対象に、メチル化異常の程度を測定し胃発がんリスクを予測する多施設共同前向き臨床研究を全国66施設の参加で実施中です。このリスク診断が**実用化**されれば、検査結果（発がんリスクの程度）に応じて検診の頻度を変えるなど、検診者の負担軽減、ひいては医療費の削減が期待できます。
3. メチル化異常は慢性炎症に起因する他のがんにおいてもその原因として重要であることが知られています。従って、本研究と同様のリスク診断の手法が、肝炎ウイルスや脂肪肝を背景とした肝臓がん、潰瘍性大腸炎由来の大腸がんなどにも、**幅広く応用**できることが期待されます。

2006年頃の研究成果：ピロリ菌感染によるメチル化異常、 除菌による低下、残ったメチル化の程度と発がんリスク



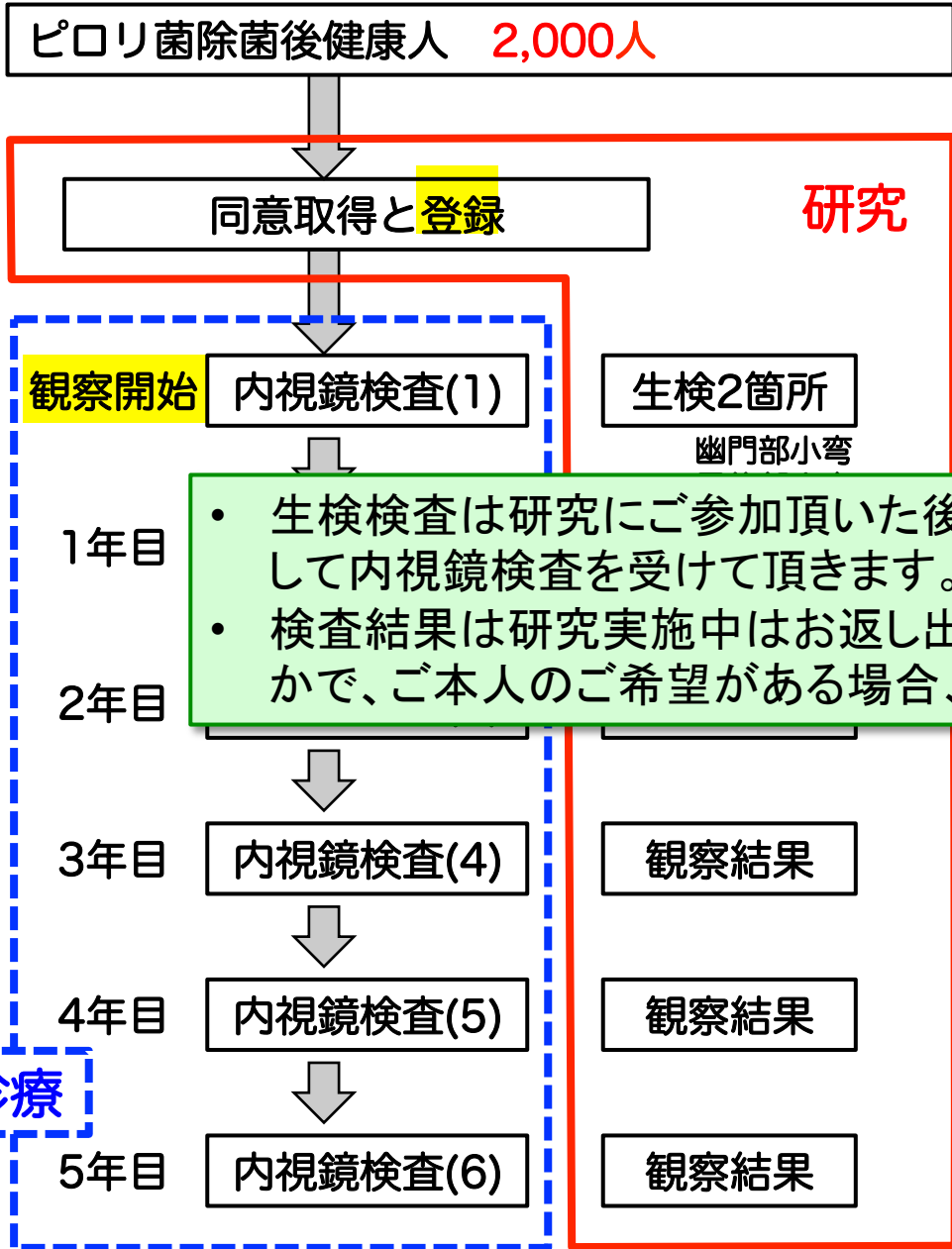
Original papers in

Maekita, Clin Cancer Res, 12:989, 2006;
 Nakajima, CEBP, 15:2317, 2006;
 Nakajima, J Gastroenterol, 45:37, 2010.

Reviews in

Ushijima, J Gastroenterol, 41:401, 2006;
 Nat Rev Cancer, 6:172, 2006; Gastroenterol, 131:1647, 2006;
 Ushijima, Clin Cancer Res, 18:923, 2012.

実施中の臨床研究：ピロリ菌除菌後の健康人を対象とした胃粘膜DNAメチル化レベル測定によるリスク診断



主な適格基準

- 20-75才
- PS：Performance statusはECOG基準で0または1である。
- 2013年2月以降に除菌療法を受けている。
- 除菌前内視鏡検査で萎縮性変化が開放型（Open type）である。

また除外基準

- 除菌時内視鏡検査にて内視鏡的、生検組織学的に腺腫、がんが疑われるものがある。
- 抗血小板薬の二剤以上内服患者（単剤内服患者は除外としない）、抗凝固薬内服患者、または凝固異常のある患者。

1年目

- 生検検査は研究にご参加頂いた後に実施します。その後、毎年、診療として内視鏡検査を受けて頂きます。
- 検査結果は研究実施中はお返し出来ませんが、終了後、有用性が明らかで、ご本人のご希望がある場合、主治医を通じてお知らせします。

2年目

*実施日は陰性が確認された成功除菌療法の開始日より10か月以降（2年後に生検を予定する対象者は10ヶ月以降14ヶ月以内）

実施中の臨床研究：ピロリ菌除菌後の健康人を対象とした胃粘膜DNAメチル化レベル測定によるリスク診断

全66施設 [9分担施設 (57協力施設)]



東京都	国立がん研究センター中央病院、日本橋大三クリニック、東京大学医学部 付属病院、東芝病院、虎の門病院、一志胃腸科クリニック
神奈川県	徳州会湘南鎌倉総合病院
千葉県	亀田総合病院
静岡県	浜松医科大学医学部附属病院、聖隷浜松病院、浜松医療センター、 JA静岡厚生連遠州病院、磐田市立総合病院
富山県	富山大学付属病院、富山赤十字病院、富山県済生会富山病院、高岡市民病 院、厚生連高岡病院
新潟県	上越総合病院
滋賀県	滋賀医大附属病院、JCHO滋賀病院
和歌山県	和歌山県立医科大学付属病院、和歌山ろうさい病院、橋本市民病院、 有田市立病院、国保日高総合病院、新宮市立医療センター、済生会有田病 院、済生会和歌山病院、向陽病院、中谷病院、上山病院、名手病院、北出 病院、NSメディカル・ヘルスケアサービス、なかた消化器・内科クリニッ ク、上田消化器・内科クリニック、国保野上厚生病院
広島県	広島大学病院、国立病院機構呉医療センター、国立病院機構広島西医療セ ンター、県立広島病院、県立安芸津病院、広島市立安佐市民病院、市立三 次中央病院、広島記念病院、呉共済病院、済生会広島病院、中国労災病院、 広島赤十字・原爆病院、庄原赤十字病院、広島総合病院、尾道総合病院、吉 田総合病院、広島鉄道病院、三菱三原病院、マツダ病院、呉市医師会病院、 安芸太田病院、本郷中央病院、河村内科消化器クリニック、益田内科胃腸 科医院
大分県	大分大学医学部付属病院、有田胃腸病院、大分県厚生連鶴見病院
長崎県	長崎県壱岐病院

エピジェネティックリスク診断が正確な理由 = DNAメチル化異常の蓄積は人生を映している

